

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ
КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
по ведению туберкулеза
у детей и подростков

2-е издание

Бишкек – 2023

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Ключевые слова:

Туберкулез, дети, подростки, диагностика, лечение, ТБ контакт, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, параспецифические реакции, туберкулиновая проба, индуцированная мокрота, назофарингеальный аспират, диагностический молекулярный стул-тест, тест на лекарственную чувствительность, укороченные режимы лечения.

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Содержание

Главы	стр.
Ключевые слова	2
Содержание	3
Список сокращений	4
Общая информация	5
Краткая информация	6
Классификация, кодирование по МКБ-10	7
Раздел I. Диагностика туберкулеза у детей и подростков	8
1.1. Диагностика легочного туберкулеза	8
1.2. Бактериологическое подтверждение	9
1.3. Диагностика внелегочного туберкулеза	10
1.4. Рентгенологические методы исследования	12
1.5. Тестирование на туберкулезную инфекцию	12
Раздел II. Лечение туберкулеза у детей и подростков	15
2.1. Лечение детей и подростков с лекарственно-чувствительным туберкулезом	15
2.2. Лечение детей и подростков с лекарственно-устойчивым туберкулезом	18
2.3. Ведение нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов	28
2.4. Мониторинг эффективности лечения	29
Основной список литературы, библиография	31

Список сокращений

АТР	Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении
АБП	Антибактериальные препараты
БЦЖ (BCG)	Вакцина Кальметта-Герена от французского BCG (Bacillus Calmette–Guérin)
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВЛТБ	Внелегочный туберкулез
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
КПФД	Комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами
КТ	Компьютерная томография
КУБ	Кислотоустойчивые микобактерии
мКРЛ	Модифицированный краткосрочный режим лечения
ЛТБ	Легочный туберкулез
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый ТБ
ЛЧ-ТБ	Лекарственно-чувствительный ТБ
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МБТК	Микобактерии туберкулезного комплекса
ОИ	Операционное исследование
ПЛТ	Профилактическое лечение туберкулеза
ПЛУ	Полирезистентная лекарственная устойчивость
ПД-Л	Очищенный дериват туберкулина Линниковой
ППР	Препараты первого ряда
ПТП	Противотуберкулезные препараты
СМЖ	Спинномозговая жидкость (ликвор)
ТБ	Туберкулез
ТБИ	Туберкулезная инфекция (латентная туберкулезная инфекция - инфицирование)
ТЕ	Туберкулиновая единица
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ТКП	Туберкулиновая кожная проба
ФХ	Фторхинолоны
ЦСМ	Центр семейной медицины
IGRA	Interferon gamma release assays, анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона
LF-LAM	Lateral flow urine lipoarabinomannan assay, анализ липоарабиноманнана мочи с боковым протоком
SOS	Simple One-step stool test, простой одноэтапный тест на стул
FDC	Fixed-dose combination, комбинация фиксированных доз

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Bdq (B)	Бедаквилин	Lzd (L)	Линезолид
Cs	Циклосерин	Mpm/Clav	Меропинем клавулановая кислота
Cfz	Клофазимин	Mfx (M)	Моксифлоксацин
Dlm	Деламанид	P	Рифапентин
E	Этамбутол	Pa	Претоманид
Eto	Этионамид	PAS	Парааминосалициловая кислота
Fq	Фторхинолоны	R	Рифампицин
H	Изониазид	Rb	Рифабутин
Imp/Clav	Имипенем клавулановая кислота	S	Стрептомицин
Lfx	Левифлоксацин	Z (PZA)	Пиразинамид

Общая информация

Пользователи

Протокол предназначен для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением, лечением и профилактикой туберкулеза у детей и подростков на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с туберкулезом у детей и подростков, а также менеджеров здравоохранения.

Цель разработки протокола:

Раннее выявление, рациональное ведение случаев туберкулеза у детей и подростков. Повышение качества выявления и лечения туберкулеза у детей и подростков в КР с последующим снижением заболеваемости.

Дата разработки:

Создано в 2023 г.

Дата последующего рассмотрения:

Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2028 году.

Список и контактные данные авторов и лиц, принимавших в разработке протокола:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atyrcul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506
Курманова Н.К.	ассистент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н. nmiste@mail.ru 0557 774 505
Тешебаева А.К.	заведующая детским отделением НЦФ, 0777 237 716
Искакова А.	сотрудник РРЛ НЦФ, altyn.iskakova@gmail.com 0550 229 980
Матаева Г.	сотрудник РРЛ НЦФ gulshan.mataeva@gmail.com 0700 350 811
Ахметова Р.Х.	ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева.
Сулайманова М.	специалист по лекарственному менеджменту проекта «Вылечить ТБ», к.м.н. merkinai_sulaimanova@kg.jsi.com 0557 327 711
Сарымсаков У.	клинический специалист по улучшению качества

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

	Проект РЦ «СПИД» /CDC, usarymsakov@mail.ru 0550 49 17 48
Алимова М.	Клинический специалист проекта «Вылечить ТБ» malimova@urcchs.com 0703 733 705

Рецензенты:

1. Чубаков Т.Ч., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМИиПК, д.м.н., профессор;
2. Азыкова А.Б., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиопульмонологии медицинского факультета КРСУ им. Б.Ельцина, к.м.н.;
3. Идрисова М., советник по МЛУ-ТБ USAID/STAR.

Экспертная оценка:

Матоморова А.А. – зав. отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Абдрахманова Э.Д. - врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Редакционная группа:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atyrkul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506

Протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков рассмотрен Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР №816 от 7 июля 2023 года.

Краткая информация

Туберкулез - инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией туберкулеза, характеризующееся развитием специфических гранул в различных органах и тканях и полиморфной клинической картиной. Основной путь передачи инфекции - воздушно-капельный.

У детей ТБ протекает по типу первичного и имеет свои особенности клинических проявлений, отличающиеся от ТБ у взрослых.

Первичный ТБ развивается в результате недавнего заражения микобактериями туберкулеза (первичного инфицирования). Если ТБ развивается в детском возрасте в течение первых двух лет после контакта и инфицирования, то это условно считается первичным ТБ. Дети младшего возраста, особенно в возрасте до 2 лет, подвергаются более высокому риску развития диссеминированных форм заболевания и туберкулезного менингита. Симптомы туберкулеза у детей часто не распознаются, поскольку они менее специфичны и схожи с симптомами обычных детских заболеваний, что часто приводит к поздней диагностике ТБ. ТБ у детей диагностируется часто на основе клинических и рентгенологических признаков с учетом факторов риска (т.е. недавний контакт с больным ТБ и др.). При диагностике легочной формы ТБ, у детей младше 8 лет сложно собрать качественные образцы

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

мокроты, в таком случае, для исследования можно собрать стул, назофарингеальный аспират, индуцированную мокроту или желудочный аспират. При диагностике внелегочной формы ТБ, по мере возможности, нужно выполнить необходимые исследования, как эксцизионная¹, инцизионная или пункционная биопсия биологического материала. Из-за олигобациллярности легочной или внелегочной формы заболевания, диагноз ТБ может быть клинически установленным. Основными клиническими формами туберкулеза у детей являются: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, наиболее частыми осложнениями – бронхолегочные поражения, плевриты, реже – диссеминированные процессы, менингиты и другие внелегочные формы.

У незначительного числа детей, как правило, старших возрастных групп, развивается вторичный ТБ, что является результатом реактивации латентной туберкулезной инфекции или повторного заражения. У них проявления заболевания, типичные для первичного ТБ (поражение лимфатической системы, наличие параспецифических реакций), комбинируются с симптомами, характерными для вторичного ТБ (бронхогенное распространение инфекции, формирование деструкций в легочной ткани).

На подростковый возраст приходится самое многообразное проявление туберкулезной инфекции – от первичного инфицирования до заболевания вторичным ТБ. Среди клинических форм преобладает инфильтративный туберкулез, первичные формы встречаются реже. Туберкулез у подростков протекает более тяжело, у них чаще наблюдаются осложненные формы, бактериовыделение, распад и обсеменение легочной ткани. Этому способствуют их анатомо - физиологические особенности, характеризующиеся ростовым скачком в физическом развитии, лабильностью функции вегетативной и ЦНС с преобладанием процессов возбуждения над торможением, резким изменением функции эндокринных желез в период полового созревания. Подростки являются особо уязвимой группой и сталкиваются со значительными психосоциальными трудностями, в связи с чем необходимо учитывать особенности поддержки приверженности лечению, а также содействия в переходе от детской системы ПМСП к взрослой.

Эпидемиологическая информация

Дети в возрасте до 15 лет составляют около 11% всех случаев ТБ в мире. Это означает, что ежегодно 1,1 миллиона детей в возрасте до 15 лет заболевают ТБ, причем половина из них - дети до 5 лет. Заболеваемость подростков в 2-3 раза выше, чем у детей. По оценкам, ежегодно во всем мире регистрируется около полумиллиона случаев ТБ у подростков. В отличие от детей младшего возраста, подростки являются важной группой риска распространения инфекции среди населения в силу контагиозности заболевания и их высокой социальной мобильности.

Показатель заболеваемости туберкулезом среди детей в Кыргызской Республике за 2022 год составил 14,7 на 100 000 населения. Детей до 5 лет выявлено около 30%, что свидетельствует о низкой выявляемости туберкулеза у детей в данной возрастной группе.

Уровень заболеваемости туберкулезом среди подростков по республике за 2022 г. составил 31,5 на 100 000 населения, что значительно выше, чем у детей.

¹ **эксцизионная:** полное хирургическое удаление патологического очага и последующее его гистологическое исследование;
инцизионная: забор для исследования части патологического образования;
пункционная: название метода происходит от латинского слова «укол».

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Меняющаяся социально-экономическая обстановка в обществе и ее влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ среди населения, появление новых технологий в медицине диктуют необходимость внесения коррективов в подходы оказания противотуберкулезной помощи детско-подростковому населению.

Классификация (МКБ-10 - A15-A19)

Легочный туберкулез: Любой бактериологически подтвержденный или клинически установленный случай ТБ с поражением паренхимы легкого или трахеобронхиального дерева, включая внутригрудную лимфаденопатию (ТБ медиастинальных и/или внутригрудных лимфоузлов). Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ, потому что имеется поражение легких. Если человек имеет обе формы ТБ: легочный и внелегочный ТБ, то случай классифицируется/регистрируется как ЛТБ.

Внелегочный туберкулез: любой бактериологически подтвержденный или клинически установленный случай ТБ с поражением органов, но без вовлечения в процесс легких и трахеобронхиального дерева (например, ТБ плевры, периферических лимфоузлов, брюшной полости, мочеполового тракта, кожи, суставов и костей, мозговых оболочек).

Раздел I. Диагностика туберкулеза у детей и подростков

1.1. Диагностика легочного туберкулеза

Основным условием диагностики ТБ у детей и подростков является комплексное обследование, включая все доступные методы исследования (рис. 1. Алгоритм диагностики туберкулеза у детей и подростков).

Обследование на туберкулез включает:

- сбор анамнеза (в том числе наличие контакта с больным ТБ, эпизоды ТБ в прошлом);
- клинический скрининг на симптомы ТБ;
- лабораторные исследования;
- бактериологические исследования (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF-Ultra, GenoTypeMTBDR plus/sl, микроскопия, посев и др.);
- иммунологические тесты (ТКП, Диаскин-тест, IGRA);
- рентгено-томографические исследования органов грудной клетки (по показаниям – КТ);
- специальные исследования при подозрении на внелегочный ТБ (спинномозговая/плевральная пункции, тонкоигольная аспирация и биопсия лимфоузла и др.);
- тестирование на ВИЧ.

Наиболее распространенные симптомы туберкулеза у детей:

- длительный кашель без видимого улучшения;
- длительная лихорадка с ночной потливостью или без нее;
- плохой аппетит;
- потеря веса или отставание в развитии (оценить возрастную норму соотношения массы тела и роста);
- слабость, утомляемость, снижение игривости и активности.
- параспецифические реакции (напр., фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема, артралгии и др.).

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

- повышенная температура в течение 10 и более дней при исключении других заболеваний (напр., пневмонии или малярии);
- При тяжелых формах ТБ (диссеминированный ТБ, милиарный ТБ) встречаются симптомы дыхательной недостаточности.

Должен быть высокий индекс подозрения на ТБ, особенно если симптомы у ребенка сохраняются более 2–3 недель без улучшения после других соответствующих методов лечения (напр., пневмония, которая не реагирует на лечение антибиотиками, диетическая реабилитация при нарушении питания и др.). У лиц из групп высокого риска, таких как дети, живущие с ВИЧ, и младенцы, ЛТБ может проявляться в виде острой пневмонии.

Контакт с больным ТБ

Ключевые моменты:

При расследовании контактов важны следующие действия для обеспечения ранней и точной диагностики ТБ у детей:

- Все дети и подростки, находившиеся в тесном контакте с больным ТБ, должны быть обследованы на предмет заболевания ТБ.
- Если у ребенка или подростка диагностирован ТБ очень важно определить источник инфекции.

1.2. Бактериологическое подтверждение

Виды образцов диагностического материала

- мокрота (откашливаемая или индуцированная);
- желудочный аспират/смыв;
- носоглоточный аспират;
- спинномозговая, плевральная, перитонеальная, перикардальная, синовиальная жидкости, моча;
- биоптат или аспират из лимфатических узлов;
- операционный материал, содержимое фистул, абсцессов и пр.;
- стул.

У детей рекомендовано использовать *наименее инвазивные и наиболее безопасные методы сбора образцов* для исследования - образец стула, а также патологический материал, полученный посредством назофарингеального аспирата.

Тесты для лабораторной диагностики ТБ у детей и подростков

- Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra;
- Stool Xpert тест;
- GenoTypeMTBDR plus/sl;
- микроскопия на КУБ по Циль-Нильсену;
- флуоресцентная (люминесцентная) микроскопия на КУБ;
- посевы и фенотипические ТЛЧ возбудителя;
- Truenat MTB, MTB Plus и Truenat MTB-RIF Dx;
- LF-LAM (при сочетанной инфекции ТБ+ ВИЧ);
- TB LAMP;

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

- секвенирование.

Другие лабораторные методы исследования

Согласно диагностическому алгоритму, кроме экспресс-тестов, для диагностики ТБ у детей и подростков используются также другие лабораторные методы исследования:

- Микроскопическое исследование мазков мокроты по Циль-Нильсену проводится:
- Флуоресцентная (люминесцентная) микроскопия.
- Культуральное исследование диагностического материала (посев на жидкие среды MGIT и на твердые среды Левенштейн-Йенсена).
- При положительном результате посева на культуру – проводится фенотипический ТЛЧ.
- Полногеномное / целевое секвенирование (W/ TGS) – метод диагностики туберкулеза и его мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью МБТ, согласно диагностическому алгоритму.

1.3. Диагностика внелегочного туберкулеза

Симптомы ВЛТБ различаются в зависимости от локализации заболевания.

При наличии клинических признаков проводятся необходимые диагностические исследования (табл. 1).

Таблица 1. – Характерные клинические признаки ВЛТБ и предлагаемые исследования

Область поражения	Характерная клиническая картина	Исследования
Часто встречающиеся формы ВЛТБ		
ТБ лимфатических узлов	Чаще ассиметричное увеличение лимфоузлов (часто размером более 2 × 2 см) более 1 месяца, не отвечающее на лечение АБП) с или без образования свища Наиболее часто поражаются шейные лимфоузлы*	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография органов грудной клетки • ТКП / IGRA • УЗИ (по возможности) • Тонкоигольная аспирационная биопсия с гистологией (по возможности) • Тестирование образца биопсии лимфоузла на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
ТБ плевры	Притупление легочного звука при перкуссии и ослабление дыхания с плевральной болью в груди или без нее Отсутствие острого заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография органов грудной клетки • УЗИ (по возможности) • ТКП / IGRA

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

		<ul style="list-style-type: none"> • Пункция плевральной жидкости с биохимическим анализом и подсчетом клеток • Тестирование аспирата на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
Чаще у детей в возрасте до 5 лет с диссеминированным ТБ, тяжелым течением		
ТБ менингит	Подострое начало (более 5 дней), головная боль, раздражительность или неадекватное поведение, рвота (без диареи), вялость, снижение уровня сознания, судороги, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка, паралич черепно-мозговых нервов	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография органов грудной клетки • Люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца ликвора на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Инструментальное исследование головного мозга (рентгенография, МРТ по возможности) • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • ТКП / IGRA
Милиарный ТБ (генерализованный)	Неспецифические симптомы с постоянной лихорадкой, истощение, вялость	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография органов грудной клетки • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • При подозрении на ТБ менингит люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца ликвора на Xpert MTB/RIF/или Ultra • ТКП / IGRA
Чаще у детей в возрасте 5 лет и старше		
Абдоминальный ТБ	Боли в животе, вздутие живота с асцитом и/или опухолевидными образованиями, диарея Отсутствие острого течения заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография органов грудной клетки • УЗИ брюшной полости • Пункция абдоминальной жидкости с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца на Xpert MTB/RIF,

		<p>Хpert Ultra или посев на культуру</p> <ul style="list-style-type: none"> • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
ТБ позвоночника	<p>Деформация позвоночника, кифоз («горб»)</p> <p>Возможна слабость в нижних конечностях, паралич или потеря контроля над кишечником и/или мочевым пузырем</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Рентген / (КТ по показаниям) позвоночника • Тонкоигольная аспирационная биопсия с гистологией (по возможности) и тест образца на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
Туберкулез костей и суставов	<p>Ограничение движений в суставах и нарушение походки</p> <p>Односторонний суставной выпот (обычно коленный или тазобедренный), отек суставов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография сустава или кости • Пункция сустава или биопсия синовиальной оболочки, тест образца на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
Перикардиальный ТБ	<p>Сердечная недостаточность</p> <p>Отдаленные или приглушенные тоны сердца</p> <p>Верхушечный толчок трудно прослушать при аускультации</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография • УЗИ сердца • Пункция перикарда и тест образца на Хpert MTB/RIF, Хpert Ultra или посева • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру

* Если увеличение подмышечных лимфоузлов наблюдается на той же стороне, что и приривка БЦЖ, необходимо исключить осложнение после вакцинации БЦЖ.

** Респираторный образец – это образец материала из верхних дыхательных путей: образец мокроты, стула, назофарингеального аспирата, желудочного аспирата

1.4. Рентгенологические методы исследования

Изменения на рентгенограмме, указывающие на ЛТБ, включают:

- увеличение внутригрудных лимфатических узлов;
- инфильтративное затемнение;
- очаги диссеминации (редко милиарные);
- деструкции – полости распада в легочной ткани (чаще у подростков);
- плевральный или перикардиальный выпот.

Рентгенография также используется для мониторинга эффективности лечения.

Компьютерная томография рекомендуется в сложных для диагностики случаях туберкулеза, так как является более чувствительным методом обследования для визуализации

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков туберкулезных поражений в лимфатических узлах средостения и легочной ткани у детей/подростков.

1.5. Тестирование на туберкулезную инфекцию

Положительные результаты иммунологических тестов

ТКП (проба Манту с 2 ТЕ ППД - Л) считается положительной (указывающей на инфицирование *M. tuberculosis*)*, если:

- инфильтрат составляет 5 мм и более у ребенка:
 - живущего с ВИЧ,
 - из контакта,
 - с нарушением питания (гипотрофия),
- инфильтрат составляет 10 мм и более для остальных детей, независимо от прививки БЦЖ,
- везикуло-некроз, независимо от размеров инфильтрата.

**примечание:* отрицательной проба Манту с 2ТЕ ППД-Л считается при инфильтрате 0-4 мм.

Диаскинтест считается положительным, если:

- инфильтрат составляет 5 мм и более

Квантифероновый (IGRA) тест считается положительным, если:

- получен результат «*ТБ инфицирование (M. tuberculosis) вероятно*»

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

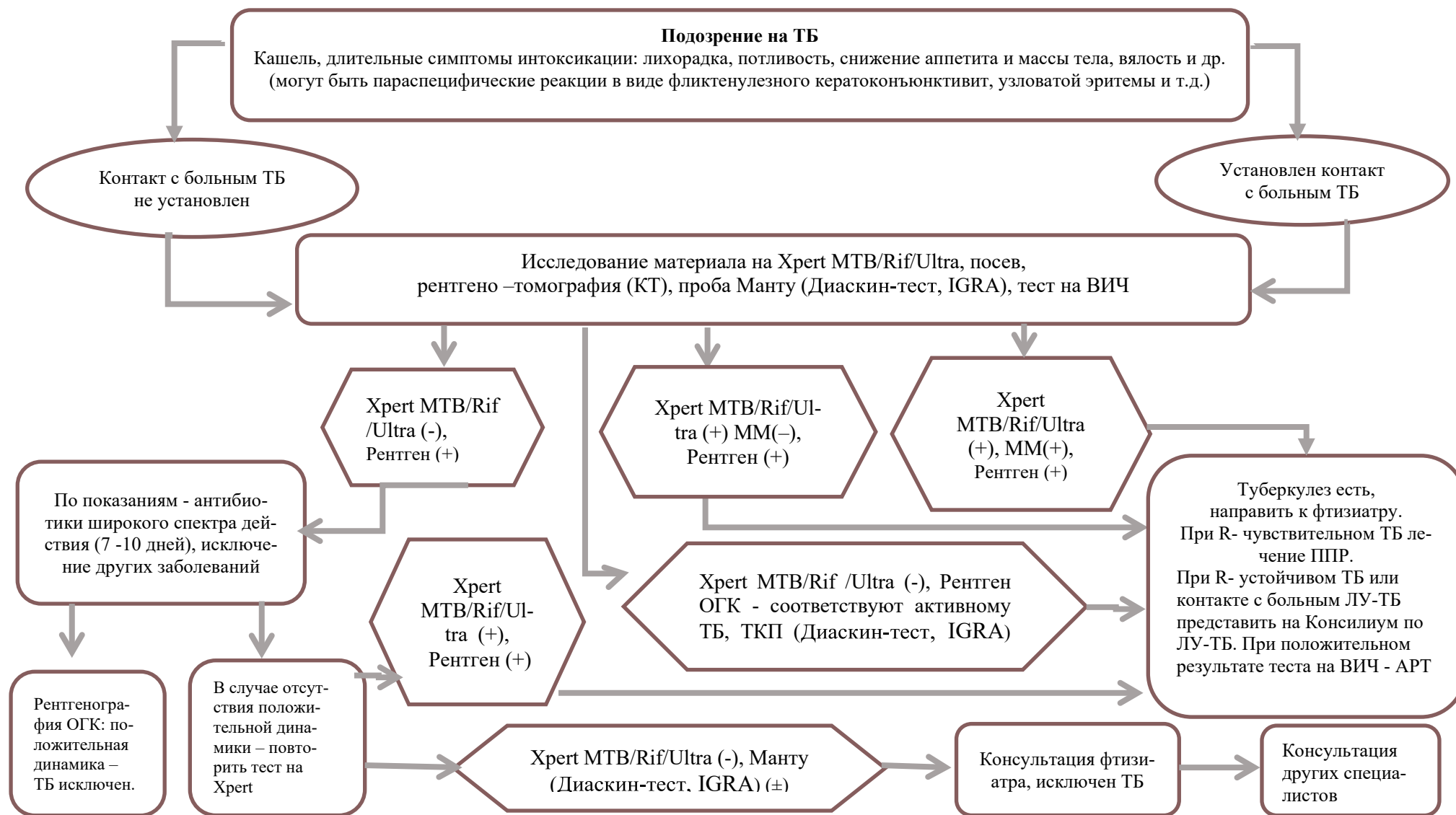


Рис. 1. Алгоритм диагностики туберкулеза у детей и подростков

Раздел II. Лечение туберкулеза у детей и подростков

2.1. Лечение детей и подростков с лекарственно-чувствительным туберкулезом

Режимы лечения ЛЧ-ТБ включают 4-месячные и 6-месячные схемы (табл.2).

Таблица 2. – Режимы лечения лекарственно чувствительного ТБ

Случаи ТБ	Начальная фаза	Поддерживающая фаза
Нетяжелые (ограниченные) формы ТБ	2HRZE	2HR
Тяжелые формы ТБ	2HRZE	4HR*
Пациенты в возрасте 12 лет и старше, независимо от тяжести ТБ	2HPMZ	2HMP

Примечание: *в случае замедленной клинико-рентгенологической динамики, при сохраненной чувствительности МБТ к препаратам и при тяжелых формах ТБ на поддерживающей фазе можно оставить 3-й препарат – этамбутол.

При сохранении бактериовыделения необходимо провести повторное исследование на лекарственную чувствительность МБТ, включая тест на Xpert MTB/RIF/или Ultra.

Дозы ПТП применимы ко всем детям, независимо от случая ТБ и ВИЧ-статуса (табл. 3).

Таблица 3. – Рекомендуемые дозы ПТП для детей и подростков

	Суточная доза (мг/кг) ежедневный режим	Максимальная суточная доза (мг)
R	15 (10-20)	600
H	10 (7-15)	300
Z	35 (30-40)	2000
E	20 (15-25)	1200

Таблица 4. – Противотуберкулезные препараты (моно-препараты и КПФД) для лечения лекарственно-чувствительного ТБ у детей

Наименование препарата	Сокращения	Дозировка
Рифампицин/Изониазид/Пиразинамид	3 КПФД* (RHZ)	60 мг + 30 мг + 150 мг; 75мг +50 мг +150 мг
Рифампицин/Изониазид/Этамбутол	3 КПФД (RHE)	150 мг + 75 мг + 275 мг
Рифампицин/Изониазид	2 КПФД (RH)	60 мг + 30 мг; 60 мг + 60 мг, 75 мг +50 мг
Пиразинамид	Z	150 мг

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Этамбутол	Е	100 мг
Изониазид	Н	100 мг
Рифапентин	Р	150 мг
Рифапентин /Изониазид	НР	150 мг + 150 мг 300 мг + 300 мг
Примечание: *комбинация из 3 или 2 препаратов с фиксированной дозировкой		

Суточные дозировки ПТП в таблетках в зависимости от массы тела ребенка и дозы каждого препарата, входящего в состав КПФД, отражены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. – Комбинированные препараты с фиксированными дозами для лечения ТБ у детей менее 25 кг

Вес в кг*	Количество таблеток		
	Начальная фаза		Поддерживающая фаза
	RHZ 75/50/150	Е 100	РН 75/50
от 4 до 8 кг	1	1	1
от 8 до 12 кг	2	2	2
от 12 до 16 кг	3	3	3
от 16 до 25 кг	4	4	4
Примечание: *Детям/подросткам по достижению веса 25 кг и более, можно назначать дозы взрослых			

Дети с массой тела менее 25 кг должны использовать удобные диспергируемые таблетки.

Дети и подростки с массой тела более 25 кг должны использовать следующие дозировки (табл. 6).

Таблица 6. – Количество таблеток при лечении детей/подростков с использованием 4 FDC

Вес в кг	Количество таблеток	
	RHZE 150/75/400/275	РН 150/75
25-30 кг	2	2
30-35 кг	3	3
35-50 кг	4	4
50-65 кг	4	4
≥ 65	5	5

При назначении короткого режима лечения детям 12 лет и старше используются следующие дозы (табл. 7).

Таблица 7. – Рекомендуемая дозировка ПТП по весу для детей 12 лет и старше и подростков, получающих лечение по схеме 4-месячного режима

	Режим 2НРЗМ/2НРМ	
	Начальная и поддерживающая фазы	Только начальная

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Вес в кг				фаза
	Изониазид	Рифапентин	Моксифлоксацин	Пиразинамид
40-50 кг	300 мг	1200 мг**	400 мг	1500 -1600 мг*
50-65 кг				
≥ 65 кг				2000 мг

Примечание: *доза зависит от дозировки пиразинамида 400 мг или 500 мг.
 **Для обеспечения достаточной степени воздействия рифапентина препараты желательно принимать во время еды с умеренным (не высоким) содержанием жиров

Лечение ТБ менингита, костно-суставного ТБ у детей и подростков

Таблица 8. – Режимы лечения туберкулеза костей и суставов и туберкулезного менингита у детей/подростков

Клиническая форма	Начальная фаза	Поддерживающая фаза
Туберкулез костей и суставов	2-4 HRZE	10 HR
Туберкулезный менингит	2-4 HRZE	10 HR
	6HRZEto	

Таблица 9. – Рекомендуемые дозировки ПТП для режима 6HRZEto при лечении лекарственно-чувствительного туберкулезного менингита у детей/подростков

Препараты	Диапазон доз(мг/кг)	Максимальная суточная доза
Рифампицин	22,5-30 мг	600 мг
Изониазид	15-20 мг*	400 мг
Пиразинамид	35-45 мг	2000 мг
Этионамид	17,5-22,5 мг	750 мг

Примечание: * Для детей младшего возраста применяется более высокая дозировка изониазида. Для детей старшего возраста более подходящим является нижний предел диапазона дозирования

При коротком режиме лечения менингита могут быть использованы моно-препараты и КПФД (табл. 10).

Таблица 10. – Короткий режим лечения туберкулезного менингитам (6HRZEto) с использованием моно-препаратов и КПФД

Вес в кг	Количество таблеток		
	R/H 75/50 мг	Z 150 мг	Eto 125 мг
3-4 кг	1,5	Если ребенок младше 3-х мес. по 0,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес. по 1 таб.	0,5
4-5 кг	Если ребенок младше 3-х мес.	Если ребенок младше 3-х мес. по	0,5

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

	по 1,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес. по 2 таб.	0,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес. по 1 таб.	
5-6 кг	2,5	1,5	1
6-8 кг	3	2	1
8-10 кг	3,5	2,5	1,5
10-13 кг	4	3	2
13-16 кг	5	3,5	2
16-20 кг	6	4	2,5
20-25 кг	7	5	3
25-30 кг	9	6	4
30-32 кг	10	6	4
32-35 кг	10	6	4

Для коротких режимов лечения туберкулезного менингита для детей и подростков с весом от 25 кг и выше можно использовать взрослые дозы моно-препаратов и КПФД (табл. 11).

Таблица 11. – Короткий режим лечения туберкулезного менингита (6HRZEto) с использованием взрослых дозировок моно – препаратов и КПФД

Вес в кг	Количество таблеток		
	R/H 150/75 мг	Z 400 мг/500 мг	Eto 250 мг
25-30 кг	4	2	2
30-32 кг	5	2	2
32-35 кг	5	3 если таблетка 400 мг 2 если таблетка 500 мг	2

Ключевые аспекты по лечению туберкулезного менингита:

- Обязательна консультация невролога и окулиста.
- Кортикостероиды (в основном, преднизолон) рекомендованы для всех детей с туберкулезным менингитом, плевритом, перикардитом, асцитом в дозе 1-2 мг/кг (в тяжелых случаях до 4 мг/кг, максимальная суточная доза до 60 мг.) ежедневно в течение 4 недель. Затем дозу следует постепенно сокращать в течение 6–8 недель до полного прекращения приема препарата.
- Альтернативный подход заключается в назначении дексаметазона в дозе 0,3–0,6 мг/кг/сутки при схожей длительности курса и использовании того же метода постепенного снижения дозы.

2.2. Лечение детей и подростков с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Не исключается ЛУ ТБ у больных ТБ детей/подростков если:

- известен источник инфекции с ЛУ ТБ;

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

- источник инфекции прерывал лечение в прошлом, лечение было повторным, лечение завершилось неблагоприятным исходом, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика ТБ на фоне контролируемого лечения;
- источник инфекции имел устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Лечение изониазид-устойчивого и полирезистентного ТБ

Перед началом лечения рекомендуется подтвердить чувствительность МБТ к фторхинолонам. Бедаквилин, претоманид и делаганид не используется при Н-устойчивом ТБ и при полирезистентном ТБ с сохраненной чувствительностью к рифампицину (табл. 12).

Таблица 12. – Схемы лечения для пациентов с Н-устойчивым ТБ и ПЛУ-ТБ

Устойчивость МБТ	Схема ПТП	
	Ограниченный процесс	Распространенный процесс
Н	6 (H)REZLfx	9 (H)REZLfx
HE	6 (H)RZLfx	9 (H)REZLfx
HZ	6 (H)RELfx	9 (H)RELfx
Z	6 HRE	9 HRE
E	6 HRZ	9 HRZ
HLfx	6 (H)REZ	9 (H)REZ
HZLfx	Назначается индивидуальный режим, включающий другие препараты на основе данных ТЛЧ, за исключением бедаквилина, претоманида и делаганида.	

Режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ у детей и подростков

Короткий полностью пероральный режим лечения, содержащий бедаквилин

- 6 Bdq Lfx 2 Lzd E Z 4 H^{hd} Cfz / 5 Lfx Cfz Z E
- 6 Bdq Lfx Cfz Z E 4 H^{hd} Eto / 5 Lfx Cfz Z E Eto

Короткий режим лечения ВРАЛ/М длительностью 6–9 месяцев, включающий в схему бедаквилин, претоманид и линезолид (моксифлоксацин). Используется у больных старше 14 лет, которые ранее не принимали бедаквилин и линезолид или принимали не более 4-х недель. Тестирование лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам обязательно, но ТЛЧ не должно задерживать начало лечения.

Модифицированный краткосрочный режим лечения (МКРЛ) с продолжительностью лечения 39 недель, следует применять только в условиях «оперативного исследования»:

Схемы лечения для пациентов 6 лет и старше:

- Lfx Bdq Lzd Cfz Cs или Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm

Схема лечения для детей младше 6 лет:

- Lfx Dlm Lzd Cfz

Длительные (индивидуальные) режимы лечения

Принцип составления индивидуальных схем лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков такой же, как и у взрослых (Рис. 2).

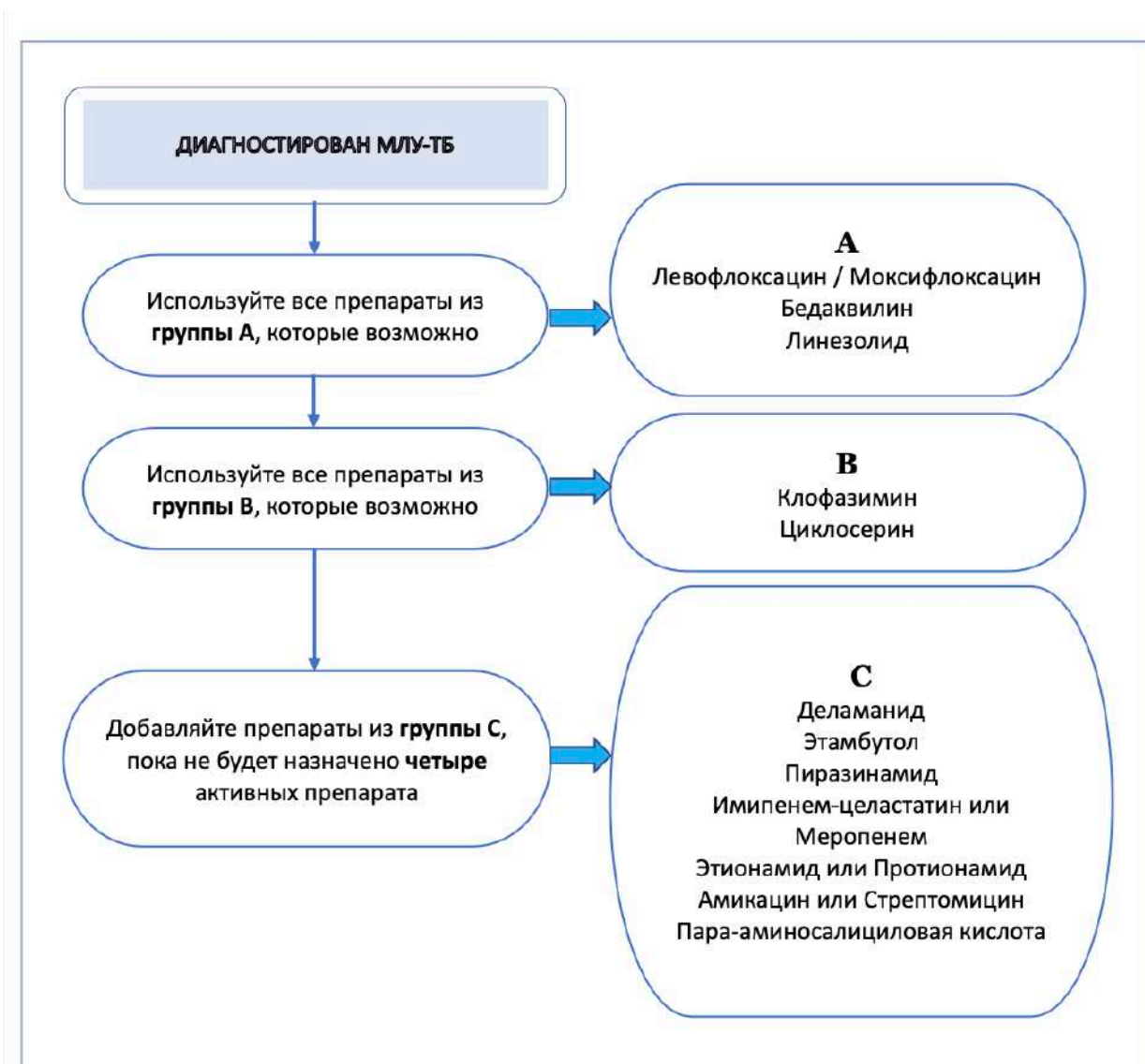


Рисунок 2. Принципы составления режима лечения МЛУ-ТБ

На основе вышеописанных принципов, в таблице 13 приведены варианты схем лечения МЛУ/РУ-ТБ для детей всех возрастов и подростков, с учетом чувствительности/ устойчивости к фторхинолонам и другим препаратам.

Таблица 13. – Варианты индивидуальных схем лечения МЛУ-ТБ для детей

Чувствительность МБТ к фторхинолонам	Режим	Дополнительные препараты
ФХ-чувствительные	Bdq Lfx Lzd Cfz	Cs Dlm PAS Eto (E Z)
ФХ-устойчивые	Bdq Lzd Cfz Cs (Dlm)	PAS Eto (E, Z)

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

ФХ-устойчивые + Bdq (\pm Cfz) -устойчивые	Lzd Cs Dlm E Z	Mpm/Clav Eto PAS
---	----------------	------------------

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Детям младше 14 лет используются КРЛ 9-месячные или мКРЛ 9-месячные режимы лечения, или ИРЛ, на основе алгоритма выбора режима (рис.3).

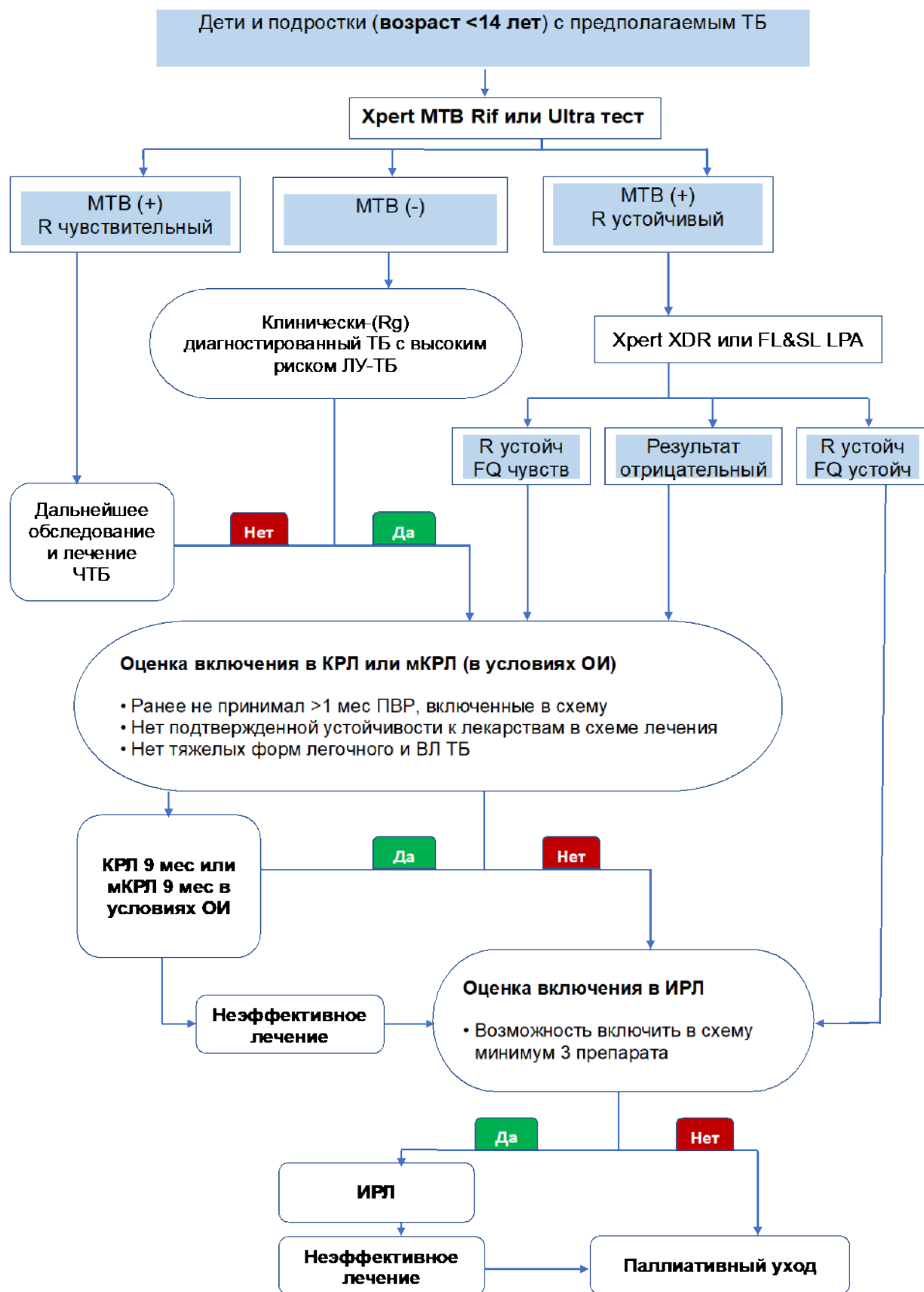


Рисунок 3. Алгоритм выбора режима лечения РУ/МЛУ-ТБ для детей младше 14 лет

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Детям старше 14 лет и подросткам режимы лечения можно использовать такие же, которые используются для взрослых, на основе алгоритма выбора режима (рис.4).

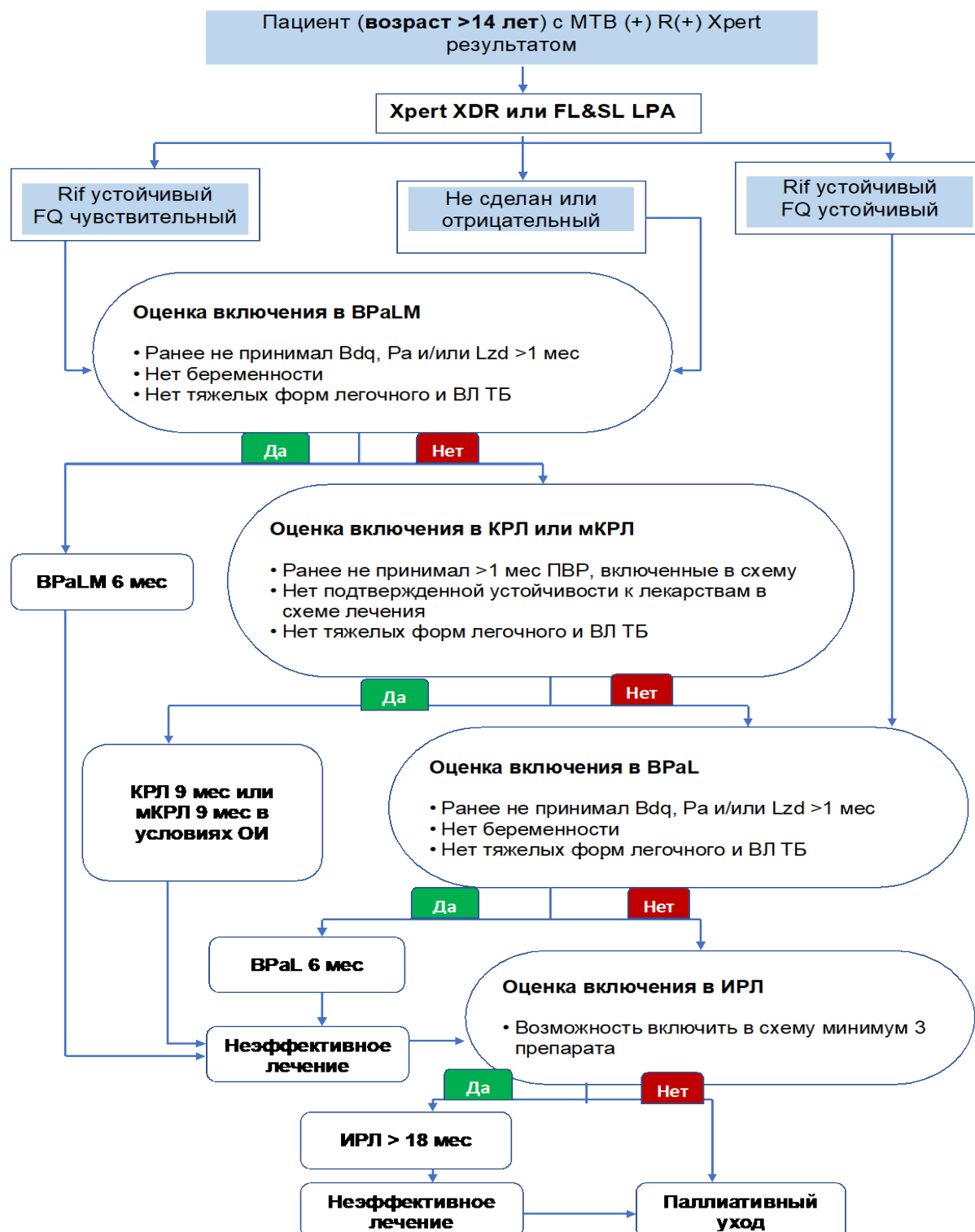


Рисунок 4. Алгоритм выбора режима лечения РУ/МЛУ-ТБ для лиц старше 14 лет

Дозы препаратов назначаются в соответствии с возрастом и весом ребенка (табл.14).

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Таблица 14. – Дозировка ПТП для лечения ЛУ ТБ у детей и подростков

Препарат	Дозировка	Суточная доза мг/кг	3-5 кг	5-7 кг	7-10 кг	10-16 кг	16-24 кг	24-30 кг	30-36 кг	36-46 кг	Максимальная суточная доза, мг
Левифлоксацин (Lfx)	100 мг дт*	15-20 мг/кг	0,5	1	1,5	2	3	-	-	-	1,5 г
	250 мг таб. (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)		2 мл	5 мл (0,5 таб.)		1	1,5	2	3	3	
Моксифлоксацин (Mfx)	100 мг дт* (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	10-15 мг/кг (стандартная доза)	4 мл	8 мл	1,5	2	3	4	4	4	400 мг
	400 мг таб. (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)		1 мл	2 мл	3 мл	5 мл (0,5 таб.)	7,5 мл (0,75 таб.)	1	1	1	400 мг
		Высокая доза	-	-	-	-	-	-	1	1,5	800 мг
Бедаквилин (Bdq)	20 мг	-	0 < 3 мес.: 1,5 таб. в течение 2-х нед., затем по 0,5 таб. в течение 22 нед. ≥ 3 мес.: 3 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед. ≥ 6 мес.: 4 таб. в течение 2-х нед., затем по 2 таб. в течение 22 нед.			3-6 мес.: 3 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед.	10 таб. в течение 2-х нед. затем по 5 таб. в течение 22 нед.	20 таб. в течение 2-х нед. затем по 10 таб. в течение 22 нед.			

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

					≥ 6 мес.: 6 таб. в течение 2-х нед., затем по 3 таб. в течение 22 нед.			В течение первых 2 недель используется ежедневная доза, затем поддерживающая доза три раза в неделю
	100 мг	-	0 <3 мес.: 3 мл в течение 2-х нед., затем по 1 мл в течение 22 нед. ≥ 3 мес.: 6 мл в течение 2-х нед., затем по 2 мл в течение 22 нед.	3-6 мес.: 6 мл в течение 2-х нед., затем по 2 мл в течение 22 нед. ≥ 6 мес.: 8 мл в течение 2-х нед., затем по 4 мл в течение 22 нед.	≥ 6 мес.: 12 мл в течение 2-х нед., затем по 6 мл в течение 22 нед.	2 таб. в течение 2-х нед. затем по 1 таб. в течение 22 нед.	4 таб. в течение 2-х нед. затем по 2 таб. в течение 22 нед.	
Деламанид (Dlm)	25 мг дт*	-	1	<3 мес.: 1 ≥ 3 мес.: 1	1	2	2	-
	50 мг	50 мг в 10 мл = 5 мг/мл		5 мл (0,5 таб.)		10 мл (1 таб.) утром 5 мл (0.5 таб.) вечером	1 таб.	

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Линезолид (Lzd)	150 мг дт*	2,5 мл	5 мл (0,5 таб.)	1	1	2	2	2	2	3	600 мг
	600 мг		-	1,25 мл	2,5 мл		5 мл 0,5 таб.			7,5 мл 0.75 таб.	
Клофазимин (Cfz)	50 мг	2-5мг/кг	1 (пон.пт.)	1 (пон. ср. пт.)		1	1	2	2	2	100 мг
	100 мг		-	1 (пон. пт)		1 (пон. ср. пт)		1	1	1	
Циклосерин (Cs)	125 мг	15-20 мг/кг 7- 30 кг; 125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл	2 мл	4 мл	1	2	3	4	4	4	1 г
	250 мг	10-15 мг/кг свыше 30 кг; 250 мг в 10 мл = 25 мг/мл	1 мл	2 мл	5 мл	1	2	2	2	2	
Этионамид (Eto)	125 мг дт*	15-20 мг/кг; 125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл	3 мл	7 мл	1	2	3	4	4	4	1 г
	250 мг	15-20 мг/кг; 250 мг в 10 мл = 25 мг/мл	-	3 мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	2	2	2	

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков

Этамбутол (E)	100 мг дт*	15-20 мг/кг; 100 мг в 10 мл = 10 мг/мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	3	4	-	-	-	-
	400 мг	15-20 мг/кг; 400 мг в 10 мл = 40 мг/мл	1,5 мл	3 мл	4 мл	6 мл	1	1,5	2	2	
Пиразинамид (Z)	150 мг дт*	30-40 мг/кг 150 мг в 10 мл = 15 мг/мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	3	5	-	-	-	-
	400 мг	30-40 мг/кг 400 мг в 10 мл = 40 мг/мл	2,5 мл	5 мл (0,5 таб.)	7,5 мл (0,75 таб.)	1	2	2,5	3	4	
	500 мг	30-40 мг/кг 500 мг в 10 мл = 50 мг/мл	2 мл	5 мл (0,5 таб.)		1	1,5	2	2	3	

Примечание: * дт-диспергируемая (растворимая) таблетка

2.3. Ведение нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов

Клинический мониторинг лечения МЛУ-ТБ включает обязательные и дополнительные исследования по показаниям (табл. 15).

Таблица 15. – Мониторинг выявления НЯ у пациентов на ПТП в процессе лечения

Клиническое обследование	
Измерение массы тела	Ежемесячно
Скрининг на периферическую нейропатию	Ежемесячно
Скрининг на остроту зрения (таблица Сивцева Д.А.)	Ежемесячно
Скрининг цветовой чувствительности (тест Ишихара)	Ежемесячно
Скрининг депрессии	Ежемесячно
Скрининг боли	Ежемесячно
Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)	По показаниям
Лабораторно-инструментальные исследования	
Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и мочи	Ежемесячно
Биохимические тесты, характеризующие функцию почек: мочевины, креатинина, клиренс креатинина, мочевая кислота, калий, магний, кальций	Ежемесячно При нарушении функции почек еженедельно и по клиническим показаниям
Биохимические тесты, характеризующие функцию печени: общий билирубин и его фракции, АЛТ/АСТ	Ежемесячно
α -амилаза крови и мочи	При подозрении на патологию поджелудочной железы
Липаза	По клиническим показаниям
Молочная кислота	По клиническим показаниям
Аудиометрия	По клиническим показаниям
ЭКГ/ QTcF интервал	В 1-й мес. лечения еженедельно, далее ежемесячно на фоне получения препаратов, влияющих на QTcF интервал
ПЦР на COVID-19	По клиническим показаниям
Сывороточный альбумин	Каждые два месяца для пациентов, принимающих деламанид
Сахар сыворотки крови	В начале лечения. Если повышены, повторять каждые 3 мес.
Антиген HBs вируса гепатита	В начале лечения
Антитела к вирусу гепатита С	В начале лечения
ВИЧ инфицированные дети	
CD4	для ВИЧ (+) повторять каждые 6 месяцев
Вирусная нагрузка ВИЧ	для ВИЧ (+) повторять каждые 6 месяцев

2.4. Мониторинг эффективности лечения

С целью мониторинга эффективности лечения ЛЧ-ТБ:

- микроскопия мазка проводится ежемесячно до конца лечения,
- посев проводится в конце 2-го месяца (на MGIT), затем в конце 5-го месяца и в конце лечения (на среду Левенштейна-Йенсена)

С целью мониторинга эффективности лечения Н-устойчивого ТБ и ПЛУ-ТБ:

- микроскопия мазка проводится ежемесячно до конца лечения,
- посев на MGIT проводится в конце 1-го и 2-го месяца, затем посев на среду Левенштейна-Йенсена проводится ежемесячно до конца лечения.

При сохранении бактериовыделения или при ухудшении состояния через 2 месяца при лечении ЛЧ-ТБ и Ну-ТБ/ПЛУ-ТБ, необходимо провести повторно GeneXpert MTB/RIF для определения чувствительности к рифампицину, а также ТЛЧ к фторхинолонам и ППР.

Мониторинг лечения РУ/МЛУ-ТБ проводится ежемесячно и включает направление двух образцов мокроты (один из которых должен быть утренним) на микроскопию и посев на MGIT до 6-го месяца, затем посев на среду Левенштейн-Йенсена до конца лечения (рис. 5). Микроскопия мазка и посев проводятся ежемесячно на протяжении полного курса лечения; Если в конце 4-го месяца лечения или позже получен положительный результат посева, следует провести фТЛЧ с целью своевременной коррекции режима лечения.

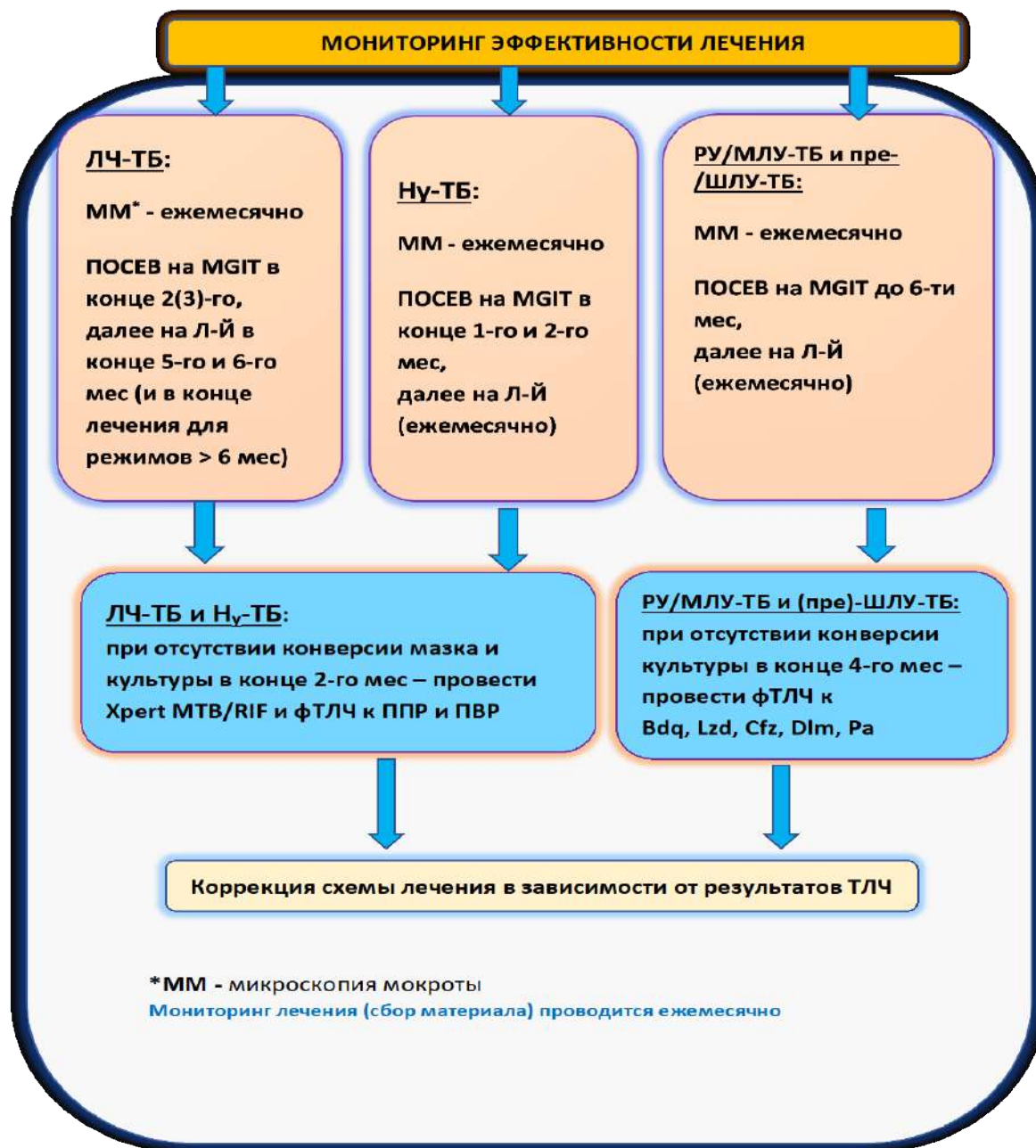


Рисунок 5. Мониторинг эффективности лечения при ЛЧ ТБ, НУ-ТБ и ПЛУ-ТБ, РУ/МЛУ-ТБ

Основной список литературы, библиография

1. Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2022.
3. Sentinel project on pediatric drug resistant tuberculosis. Fourth edition, 2019.
4. TB Alliance Statement on New World Health Organization Rapid Communication on Key Changes to the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis, TB Alliance, May 2022
5. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. World Health Organization; 2021.
6. WHO *consolidated guidelines* on tuberculosis, Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, WHO, 2022.
7. WHO *consolidated guidelines* on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update.
8. WHO *consolidated guidelines* on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2022.
9. WHO *operational handbook* on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022.
10. WHO *operational handbook* on tuberculosis, Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, WHO, 2022.
11. WHO *operational handbook* on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update.
12. WHO *operational handbook* on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2022.
13. WHO *operational handbook* on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2022.